

NEW COMPOSITION OF MATTER

Publication number: JP2001523638 (T)

Publication date: 2001-11-27

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:






- **international:** A61K31/56; A61K31/573; A61K31/58; A61K9/00; A61K9/10; A61K9/14; A61L2/00; A61P11/00; A61P27/16; A61P29/00; A61P37/08; A61P5/44; C07J3/00; C07J5/00; C07J71/00; A61K31/56; A61K31/57; A61K31/58; A61K9/00; A61K9/10; A61K9/14; A61L2/00; A61P11/00; A61P27/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P5/00; C07J3/00; C07J5/00; C07J71/00; (IPC1-7): A61K31/56; A61K31/573; A61K31/58; A61K9/10; A61K9/14; A61P11/00; A61P27/16; A61P29/00; A61P37/08; C07J3/00; C07J5/00; C07J71/00

- **European:** A61K31/56; A61K31/58; A61K9/00M14; A61K9/00M20B; A61L2/00P2E

Application number: JP20000520792T 19981111

Priority number(s): SE19970004186 19971114; WO1998SE02039 19981111

Also published as:

 WO9925359 (A1)
 ZA9810217 (A)
 US6392036 (B1)
 TW242436 (B)
 PT1032396 (E)

more >>

Abstract not available for JP 2001523638 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 9925359 (A1)**

The invention provides a process for the sterilization of a powdered form of a glucocorticosteroid, sterile glucocorticosteroids, sterile formulations containing glucocorticosteroids and use thereof in the treatment of an allergic and/or inflammatory condition of the nose or lungs.

Data supplied from the *espacenet* database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-523638

(P2001-523638A)

(43) 公表日 平成13年11月27日 (2001. 11. 27)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ノート* (参考)
C 0 7 J 5/00		C 0 7 J 5/00	4 C 0 7 6
A 6 1 K 9/10		A 6 1 K 9/10	4 C 0 8 6
9/14		9/14	4 C 0 9 1
31/56		31/56	
31/573		31/573	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 30 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2000-520792(P2000-520792)	(71) 出願人	アストラゼネカ・アクチエボラーグ
(86) (22) 出願日	平成10年11月11日 (1998. 11. 11)		スウェーデン国エス-15185セーデルティエ (番地なし)
(85) 翻訳文提出日	平成12年5月15日 (2000. 5. 15)	(72) 発明者	アン・クリスティン・カールソン
(86) 国際出願番号	P C T / S E 9 8 / 0 2 0 3 9		スウェーデン、エス-221 87ルンド、ア
(87) 国際公開番号	W O 9 9 / 2 5 3 5 9		ストラゼネカ・アール・アンド・ディ・ル
(87) 国際公開日	平成11年5月27日 (1999. 5. 27)		ンド
(31) 優先権主張番号	9 7 0 4 1 8 6 - 7	(72) 発明者	シェリル・ラリビー・エルキンズ
(32) 優先日	平成9年11月14日 (1997. 11. 14)		アメリカ合衆国01581-4500マサチューセ
(33) 優先権主張国	スウェーデン (S E)		ッツ州ウエストバーロウ、ポスト・オフィ
			ス・ボックス4500、アストラ・ユーエスエ
			イ・インコーポレイテッド
		(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 物質の新たな組成物

(57) 【要約】

本発明は、粉末化形態の糖質副腎皮質ステロイドの滅菌方法、無菌糖質副腎皮質ステロイド、糖質副腎皮質ステロイドを含む無菌製剤、並びに鼻または肺のアレルギーおよび/または炎症状態の処置におけるそれらの使用を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 米国薬局方 23/NF18により無菌である、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項2】 プレドナシドン、デキサメタゾン、およびプレドニゾロン、並びにそれらの塩、エステル、およびフルオロ誘導体を除き、米国薬局方 23/NF18により無菌である、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項3】 質量中央径(MMD)が $10\mu\text{m}$ 未満、好ましくは $5\mu\text{m}$ 未満の乾燥微粉碎化粒子形態である、請求項1または2に記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項4】 純度が98.5重量%以上、好ましくは99.2重量%以上である、前記請求項のいずれかに記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項5】 16α 、 17α -ブチリデンジオキシ、モメタゾンフロエート、ベクロメタゾンジプロピオネート、およびフルチカゾンプロピオネート、並びにそれらのさらなるエステル、アセタール、および塩を含んでなる、不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドよりなる群から選択される、請求項1～4のいずれかに記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項6】 不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドがブデソニド、ロフレボニド、およびロフレボニドパルミテートよりなる群から選択される、請求項5に記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項7】 水性懸濁液中、米国薬局方 23/NF18により無菌である、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる無菌医薬品製剤。

【請求項8】 糖質副腎皮質ステロイド粒子の少なくとも80%の質量中央径(MMD)が $10\mu\text{m}$ 未満、好ましくは少なくとも60%が $4\mu\text{m}$ 未満である、請求項7に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項9】 1つまたはそれ以上の医薬的に許容され得る添加剤、希釈剤、または担体をさらに含んでなる、請求項7または8に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項10】 界面活性剤、PH調節剤、キレート化剤、懸濁液に等張性を与える薬剤、および増粘剤よりなる群から選択される少なくとも1つの添加剤を含んでなる、請求項7～9のいずれかに記載の無菌医薬品製剤。

【請求項11】 約0.05～約20mg/mlの糖質副腎皮質ステロイド、好ましくは0.1～5mg/mlの糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる、請求項7～10のいずれかに記載の無菌医薬品製剤。

【請求項12】 糖質副腎皮質ステロイドが抗炎症性糖質副腎皮質ステロイドである、請求項7～11のいずれかに記載の無菌医薬品製剤。

【請求項13】 糖質副腎皮質ステロイドが16 α ,17 α -ブチリデンジオキシ、モメタゾンフロエート、ベクロメタゾンジプロピオネート、およびフルチカゾンプロピオネート、並びにそれらのさらなるエステル、アセタール、および塩を含んでなる、不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドよりなる群から選択される、請求項7～12のいずれかに記載の無菌医薬品製剤。

【請求項14】 不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドがブデソニド、ロフレボニド、およびロフレボニドパルミテートよりなる群から選択される、請求項13に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項15】 糖質副腎皮質ステロイドの滅菌方法であって、粉末形態の糖質副腎皮質ステロイドを100～130℃の温度で熱処理することを含んでなる方法。

【請求項16】 糖質副腎皮質ステロイドが抗炎症性糖質副腎皮質ステロイドである、請求項15に記載の方法。

【請求項17】 糖質副腎皮質ステロイドが16 α ,17 α -ブチリデンジオキシ、モメタゾンフロエート、ベクロメタゾンジプロピオネート、およびフルチカゾンプロピオネート、並びにそれらのさらなるエステル、アセタール、および塩を含んでなる、不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドよりなる群から選択される、請求項15または16に記載の方法。

【請求項18】 不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドがブデソニド、ロフレボニド、およびロフレボニドパルミテートよりなる群から選択される、請求項17に記載の方法。

【請求項19】 糖質副腎皮質ステロイドを110～120℃の温度で熱処理する、請求項15～18のいずれかに記載の方法。

【請求項20】 糖質副腎皮質ステロイドを10時間以下熱処理する、請求

項15～19のいずれかに記載の方法。

【請求項21】 糖質副腎皮質ステロイドを約110～130℃の温度で8時間以下、好ましくは4時間以下熱処理する、請求項15～20のいずれかに記載の方法。

【請求項22】 糖質副腎皮質ステロイドを約120℃の温度で4時間以下、好ましくは2時間以下熱処理する、請求項21に記載の方法。

【請求項23】 糖質副腎皮質ステロイドが熱処理前に約1% (w/w)未満の水、好ましくは0.5% (w/w)未満の水を含む、請求項15～22のいずれかに記載の方法。

【請求項24】 糖質副腎皮質ステロイド粉末の質量中央径(MMD)が10 μ m未満、好ましくは5 μ m未満である、請求項15～23のいずれかに記載の方法。

【請求項25】 不活性ガス雰囲気下に行うことを特徴とする、請求項15～24のいずれかに記載の方法。

【請求項26】 熱耐性孢子の量を $\log 6$ 以上、好ましくは $\log 7$ 以上まで減少させることを特徴とする、請求項15～25のいずれかに記載の方法。

【請求項27】 D値が予め選択しておいた温度T(ここで、Tは100～130℃の範囲である。)で約240分未満、好ましくは90分未満であることを特徴とする、請求項15～26のいずれかに記載の方法。

【請求項28】 鼻または肺のアレルギー状態および/または炎症状態の処置で使用するための薬物の製造における、請求項1～6のいずれかに記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは請求項7～14のいずれかに記載の製剤の使用。

【請求項29】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、または喘息の処置で使用するための薬物の製造における、請求項28に記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは製剤の使用。

【請求項30】 鼻または肺のアレルギーおよび/または炎症状態の処置方法であって、そのような状態を患っている哺乳動物に、請求項1～6のいずれかに記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは請求項7～14のいずれかに記載の製剤の治療上有効な量を投与することを含んでなる方法。

【請求項31】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、または喘息の処置方法であって、そのような状態を患っている哺乳動物に、請求項30に記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは製剤の治療上有効な量を投与することを含んでなる方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

発明の分野

本発明は、粉末化形態の糖質副腎皮質ステロイドの滅菌方法、無菌糖質副腎皮質ステロイド、糖質副腎皮質ステロイドを含む無菌製剤、並びに鼻または肺のアレルギーおよび／または炎症状態の処置におけるそれらの使用に関する。

【0002】

発明の背景

糖質副腎皮質ステロイドの滅菌に関して、様々な方法が過去に提唱された。PT-A-69652により、粉末形態のステロイドは、温度が60℃以上であると安定ではないことから、PT-A-69652は、エチレンオキシドおよび二酸化炭素の混合物を使用する超微粉碎化糖質副腎皮質ステロイドの冷滅菌を開示している。糖質副腎皮質ステロイドの具体的な例は、デキサメタゾンアセテート、デキサメタゾンホスフェート、プレドニゾンピバレート、および9- α フルオロプレドニゾンを含め、プレドナシンドン(prednacindone)、デキサメタゾン、およびプレドニゾン、並びにそれらの塩、エステル、およびフルオロ誘導体である。しかしながら、エチレンオキシドは有毒であり、エチレンオキシドを使用して、糖質副腎皮質ステロイドを滅菌する場合、エチレンオキシドの残留量は、非常に低レベルの残留エチレンオキシドを要求する医薬ガイドラインを犯すことが見出された。従って、この方法は、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイドおよびそれらの製剤を製造するには不適當であることが見出された。

【0003】

US-A-3962430は、医療薬剤の無菌等張液の製造方法であって、薬剤を塩化ナトリウムの飽和水溶液に100℃で加えた後、その混合物を100-130℃で加熱することを含んでなる方法を開示している。水、並びに伴われる加熱および冷却は、粒子径に不利な変化をもたらすので、この方法は、吸入を意図する微粒子の糖質副腎皮質ステロイドの懸濁液には適當ではない。それどころか、その方法は、投与時に所望の微粒子へと脱凝集しない大きくて硬い凝集塊をもたらす、微粒子の間の架橋形成を導くことができる。

【0004】

一般的に認められている別法は、乾熱滅菌である。欧州薬局方(1996、283-4頁)により、標準熱滅菌法は、180℃で30分間、または最低160℃で少なくとも2時間操作する。北欧薬局方(1964、16頁)により、そのような滅菌を140℃で3時間行うことができる。しかしながら、これらの方法の温度では、糖質副腎皮質ステロイドが著しい分解を受けて、それらの表面構造に変化を起こす。

【0005】

β または γ 照射による滅菌も知られている。なるほど、IllumおよびMoellerは、Arch. Pharm. Chem. Sci.、第2版、1974、167-174頁において、糖質副腎皮質ステロイドを滅菌するための、そのような照射の使用を推奨した。しかしながら、そのような照射を使用して、ある微粉碎化、例えば、超微粉碎化糖質副腎皮質ステロイドを滅菌する場合、糖質副腎皮質ステロイドは、著しく分解される。

【0006】

Andaris Ltd.のWO-A-96/09814は、質量中央粒子径が1~10 μm である水溶性物質の噴霧乾燥化粒子に関する。本発明の目的は、乾燥粉末吸入器での使用のための均質で再生可能な粒子を製造することである。水溶性物質は、天然または組換え型のヒトタンパク質またはそのフラグメント、例えば、ヒト血清アルブミン(HSA)、 α -1抗トリプシン、またはアルコール脱水素酵素であるのが好ましい。そしてまた、活性物質と担体、例えば、ブデソニドとラクトースとの組み合わせも製造した。これがどのようにして達成されたかを教示することもなければ、その証拠を何ら示すこともなく、製造した微小粒子が無菌となり得ることを一般的に述べている。

【0007】

Astra ABのWO-A-96/32095は、吸入化合物を溶媒に溶解し、その結果得られた吸入化合物を含む溶液を、液滴形態で、または噴流として、溶媒と混和可能である抗溶媒に攪拌しながら入れることによる、吸入可能な粒子の製造方法に関する。質量中央径(MMD)が10 μm 未満であるブデソニドを該方

法で製造する。WO-A-96/32095には、滅菌または無菌粒子に関する情報は全くない。

【0008】

I nstytut F armaceutycznyのWO-A-92/11280は、縮合反応、続いて、粗製の縮合生成物をエタノールから結晶化することにより、ブデソニドの(22R)ジアステレオ異性体を得る方法に関する。得られたブデソニド(22R)の21-アセテートを加水分解して、このように得られた生成物を酢酸エチルから結晶化する。ブデソニドの(22S)ジアステレオ異性体の含量は、1%またはそれ未満である。WO-A-92/11280には、滅菌または無菌粒子に関する情報は全くない。

【0009】

糖質副腎皮質ステロイドの医薬品製剤、とりわけ懸濁液、例えば、水性懸濁液の最終滅菌での試みが全て不十分を証明することも見出した。糖質副腎皮質ステロイドの粒子の大部分がフィルター上に保持されてしまうので、そのような懸濁液は、通常、無菌濾過により滅菌することができない。生成物を含むガラスバイアルの湿性乾熱滅菌、例えば、蒸気処理が粒子径に許容され得ない変化を導くことも示した。

【0010】

微粉砕化糖質副腎皮質ステロイドの様々な水性懸濁液が知られており、例えば、ブデソニドを含む製品は、Pulmicort(商標)噴霧用懸濁液(Pulmicort(商標)は、スウェーデンのAstra ABの商標である)として知られている。フルチカゾン(Fluticasone)プロピオネートの同様の製剤は、WO-A-95/31964から知られている。

【0011】

従って、糖質副腎皮質ステロイド(およびそれらを含む製剤)の新たな滅菌方法が必要である。

【0012】

驚いたことに、現在、乾燥糖質副腎皮質ステロイドの有効な滅菌を、他の物質の熱滅菌に必要であると考えられる温度より著しく低い温度で行うことができる

ことを見出している。そのような無菌糖質副腎皮質ステロイドは、それらを含む無菌製剤の製造で使用する事ができる。

【0013】

発明の詳細な説明

本発明により、糖質副腎皮質ステロイドの滅菌方法であって、粉末形態の糖質副腎皮質ステロイドを100～130℃の温度で熱処理することを含んでなる方法を提供する。その方法は、好ましくは110～120℃の温度、より好ましくは約110℃で、好ましくは約24時間まで、より好ましくは10時間まで、例えば、1～10時間行う。その方法は、大気条件下、すなわち、空気中で便利に行うが、不活性ガス雰囲気、例えば、アルゴンまたは窒素雰囲気下に行うこともできる。

【0014】

驚いたことに、この方法は、比較物質であるステアリン酸カルシウムに適用した場合より糖質副腎皮質ステロイドであるブデソニドに適用した場合のほうが、多くの孢子を殺すことを見出した。一層良好な結果を糖質副腎皮質ステロイドであるロフレボニド(rofleponide)で得た。

【0015】

この説明により限定しようとするものではないが、糖質副腎皮質ステロイドを滅菌することができる意外に低い温度は、熱処理を一緒に行う場合、糖質副腎皮質ステロイドが孢子を破壊する際に幾つかの相乗効果を与え得ることを示すと考えられる。

【0016】

本発明で使用する糖質副腎皮質ステロイドは、例えば、経鼻および経口吸入での使用のための抗炎症性糖質副腎皮質ステロイドであるのが好ましい。本発明で使用する事ができる糖質副腎皮質ステロイドの例には、ベタメタゾン、フルチカゾン(例えば、プロピオネートとして)、ブデソニド、チプレダン(tipredane)、デキサメタゾン、ベクロメタゾン(例えば、ジプロピオネートとして)、プレドニゾン、フルオシノロン、トリアムシノロン(例えば、アセトニド)、モメタゾン(例えば、フロエートとして)、ロフレボニド(例えば、パルミテートとして)、

フルメタゾン、フルニソリド、シクレソニド(ciclesonide)、デフラザコルト、コルチバゾール(cortivazol)、 $16\alpha, 17\alpha$ -ブチリデンジオキシ- $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- $11\beta, 21$ -ジヒドロキシ-プレグナ- $1,4$ -ジエン- $3,20$ -ジオン; $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 11β -ヒドロキシ- $16\alpha, 17\alpha$ -ブチリデンジオキシ- 17β -メチルチオ-アンドロスター- 4 -エン- 3 -オン; $16\alpha, 17\alpha$ -ブチリデンジオキシ- $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 11β -ヒドロキシ- 3 -オキソ-アンドロスター- $1,4$ -ジエン- 17β -カルボチオ酸S-メチルエステル; 9α -クロロ- 6α -フルオロ- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル- 3 -オキソ- 17α -プロピオニルオキシ-アンドロスター- $1,4$ -ジエン- 17α -カルボン酸メチル; $6\alpha, 9\alpha$ -ジフルオロ- 11β -ヒドロキシ- 16α -メチル- 3 -オキソ- 17α -プロピオニルオキシ-アンドロスター- $1,4$ -ジエン- 17β -カルボチオ酸S-(2 -オキソ-テトラヒドロフラン- 3 -イル)エステル;が、適用可能な場合、場合により、それらの純粋な異性体形(そのような形が存在する場合)で、および/またはそれらのエステル、アセタール、または塩の形で含まれる。適当には、モメタゾンフロエート、ベクロメタゾンジプロピオネート、もしくはフルチカゾンプロピオネート、またはブデソニド、ロフレボニド、もしくはロフレボニドパルミテートといったような、不斉アセタール構造をもつ、すなわち、 $16\alpha, 17\alpha$ -ブチリデンジオキシを含んでなる糖質副腎皮質ステロイドを使用する。好ましくはブデソニド、ロフレボニド、もしくはロフレボニドパルミテート、最も好ましくはブデソニドを使用する。

【0017】

糖質副腎皮質ステロイドは、微粉碎化、例えば、超微粉碎化粉末の形態で、特に質量中央径が $10\mu\text{m}$ 未満、より好ましくは $5\mu\text{m}$ 未満である微粉碎化粒子の形態で使用するのが好ましい。あるいはまた、糖質副腎皮質ステロイドは、例えば、質量中央径が $1.0\mu\text{m}$ 未満である超微粒形態であってもよい。本質的に知られている従来技術により、例えば、超微粉碎または直接沈殿により、微粉碎化粒子を製造することができる。超微粉碎に関する情報は、例えば、「The Theory and Practice of Industrial Pharmacy」、Lachman, Liebermann, およびKlang

、第2版、1976、Lea & Febiger、フィラデルフィア、米国に見出すことができる。

【0018】

温度、時間、バッチサイズ、および使用する滅菌器の種類は相互に依存する。例えば、一般的には、本発明の方法で使用する温度が高ければ高いほど、糖質副腎皮質ステロイドを滅菌するのに必要な時間は少なくなる。その方法は、好ましくは8時間以下、例えば、1～8時間、温度が約110℃以上である場合、より好ましくは4時間以下行う。約120℃の温度では、その方法は、好ましくは4時間以下、例えば、1～4時間、より好ましくは2時間以下、例えば、1～2時間行う。

【0019】

約110℃から130℃までの温度では、糖質副腎皮質ステロイド50gのバッチを1～4時間熱処理するのが適当であり得る。サブバッチを所望するならば、例えば、4×50gのサブバッチを使用するのがよい。

【0020】

本発明の方法は、熱耐性孢子の量において $\log 4$ 以上の減少が起こるように行うのがよい。本発明の方法は、熱耐性孢子の量において $\log 6$ の減少が起こるように行うのが適当である。本発明の方法は、熱耐性孢子の量において、好ましくは $\log 6$ 以上の減少が起こるように、より好ましくは $\log 7$ 以上の減少が起こるように行う。

【0021】

滅菌方法の有効性を特性決定する別の方法は、D値を使用することによる。D_T値としても知られているD値は、孢子の標準化個体数を、特定の温度T(単位：℃)で、90%または1 \log サイクルまで、すなわち、1/10の生存画分まで減少させる(「殺す」)のに必要とされる時間(単位：分)である。

【0022】

本発明の方法は、D値が予め選択しておいた温度T(ここで、Tは100～130℃の範囲である。)で約240分未満となるように行うのがよい。本発明の方法は、D値が予め選択しておいた温度Tで150分未満となるように行うのが

適当である。本発明の方法は、好ましくはD値が予め選択しておいた温度Tで90分未満となるよう、より好ましくはD値が予め選択しておいた温度Tで30分未満となるように行う。Tは、100、110、120、または130℃であるのが適当である。

【0023】

滅菌方法は、糖質副腎皮質ステロイドの当該バルクの全域が、所望の時間に対する所望の温度に達して、その所望の温度内に維持されるような方法で行うのが望ましい。

【0024】

本発明の方法は、バッチ方式で、または連続的に、好ましくはバッチ方式で行うのがよい。

【0025】

該方法の糖質副腎皮質ステロイド出発物質、この物質は、微粉碎化形態となり得るが、実質的には、乾燥している、すなわち、水を約1% (w/w) 未満含むのが適当である。該方法の出発物質は、好ましくは水を0.5% (w/w) 未満、より好ましくは水を0.3% (w/w) 未満含む。

【0026】

該方法の糖質副腎皮質ステロイド出発物質は、1グラムあたり50 CFU (コロニー形成単位) 未満のバイオバーデンを有するのが適当である。該方法の糖質副腎皮質ステロイド出発物質は、好ましくは1グラムあたり10 CFU 未満、より好ましくは1グラムあたり1 CFU 未満のバイオバーデンを有する。

【0027】

本発明により、適当には乾燥しており、例えば、好ましくは質量中央径が10 μm 未満、より好ましくは5 μm 未満の微粉碎化粒子形態である無菌糖質副腎皮質ステロイド(例えば、ブデソニド)をさらに提供する。

【0028】

「無菌」という語により、米国薬局方 23/NF18、1995、1686-1690頁および1963-1975頁による無菌性基準を満たして、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイドおよびその製剤を提供する生成物を意味す

る。さらに、最終生成物の無菌性に関する規定には、欧州薬局方(Ph. Eur. 1998、第2・6・1章および第5・1・1章)、英国薬局方(BP 1993、付録XVI A, A180頁および付録XVIII A, A184頁)、および日本薬局方(JP、第13版、69-71頁および181-182頁)が含まれる。好ましくは、米国薬局方23/NF18、1995、1686-1690頁および1963-1975頁による無菌性の保証を与える方法により、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイドおよびその製剤を製造した。

【0029】

本発明による糖質副腎皮質ステロイドは、本質的には、該糖質副腎皮質ステロイドを製造する出発物質と同じ薬理学的活性および物理化学的特性/その化学的純度および物理的形態を維持する、すなわち、本発明の滅菌方法により引き起こされる分解、とりわけ化学的分解を制限する。

【0030】

本発明による糖質副腎皮質ステロイドは、好ましくは純度が少なくとも98・5重量%、より好ましくは純度が少なくとも99重量%、最も好ましくは純度が少なくとも99・2%である。

【0031】

本発明はさらに、鼻または肺のアレルギーおよび/または炎症状態、例えば、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、または喘息の処置での使用のための、無菌糖質副腎皮質ステロイド、好ましくは抗炎症性糖質副腎皮質ステロイド、より好ましくはブデソニド、ロフレボニド、またはロフレボニドパルミテート、最も好ましくはブデソニドを提供する。本発明は、そのような状態の処置での使用のための薬物(好ましくは無菌薬物)の製造における、そのような無菌糖質副腎皮質ステロイド、好ましくは抗炎症性糖質副腎皮質ステロイド、より好ましくはブデソニドの使用も提供する。

【0032】

本発明により、水性懸濁液中、糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる無菌医薬品製剤をさらに提供し、ここで、該糖質副腎皮質ステロイドは、ブデソニドのような無菌微粉砕化糖質副腎皮質ステロイドであるのが好ましい。

【0033】

本発明により、糖質副腎皮質ステロイドおよび1つまたはそれ以上の医薬的に許容され得る添加剤、希釈剤、または担体を含んでなる無菌医薬品製剤も提供する。そのような添加剤の例には、界面活性剤、PH調節剤、キレート化剤、懸濁液に等張性を与える薬剤、および増粘剤が含まれる。

【0034】

懸濁液中、糖質副腎皮質ステロイド粒子の有効な分散を得るために、界面活性剤を、場合により、例えば、レシチンと組み合わせて使用するのがよい。該界面活性剤は、本発明による製剤中で安定化剤としても機能し得る。適当な界面活性剤の例には、アルキルアリアルポリエーテルアルコール型の非イオン性界面活性剤、具体的には、チロキサポール(商標)、すなわち、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールのエチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとのポリマーが含まれる。さらなる適当な界面活性剤には、ソルビタン誘導体、例えば、好ましくはポリソルベートまたはトウイーン(商標)群のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、より好ましくはポリソルベート80またはポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレエート(トウイーン(商標)80)が含まれる。適当な界面活性剤には、ポリオキシエチレンエーテル、とりわけポリオキシエチレンアルキルエーテル、好ましくはペンタエチレングリコールモノn-ドデシルエーテルまたはC₁₂E₅も含まれる。さらなる適当な界面活性剤には、ポロキサマー(poloxamers)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルアルコール、並びにポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリブチレンオキシド、およびポリエチレングリコール(PEG)のブロックコポリマー、またはこれらのうち幾つかの混合物が含まれる。さらなる適当な界面活性剤には、ポリエチレングリコール誘導体、とりわけポリエチレングリコール660ヒドロキシステアレート、またはSolutol(商標)HS 15、ポビドン、ポリビニルピロリドン(PVP)、およびポリエチレングリコール(PEG)が含まれる。

【0035】

該界面活性剤は、製剤の約0.002~2% w/wで存在するのがよい。製剤のうち、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルは約0.005~0.5%

w/w、ポロキサマーは約0.01~2% w/w、およびポリオキシエチレンアルキルエーテルまたはポリオキシエチレンヒマシ油誘導体は約0.01~1.0% w/wで存在するのが好ましい。

【0036】

懸濁液のPHは、必要に応じて調節され得る。適当なPH調節剤の例は、弱い有機酸、例えば、クエン酸、強い鉱酸、例えば、塩酸、および強いアルカリ性薬剤、例えば、NaOHである。あるいはまた、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、およびリン酸ナトリウムといったような緩衝液の酸および塩の形の平衡を保つことにより、該系のPHを調節することができる。吸入を意図する製剤は、PHが約3.5~約6.0、より好ましくは4.0~5.0、最も好ましくは4.2~4.8の範囲であるのが好ましい。

【0037】

製剤は、適当なキレート化剤、例えば、エデト酸二ナトリウム(EDTA)を含むのも好ましい。該キレート化剤は、製剤の約0.005~0.1% w/wで存在するのがよい。

【0038】

懸濁液を等張にする薬剤を加えてもよい。例は、デキストロース、グリセロール、マンニトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、および臭化ナトリウムである。

【0039】

沈降物を凝集または形成する傾向が最小である安定な懸濁液を形成するために、増粘剤が製剤中に含まれるのがよい。適当な増粘剤の例は、セルロース誘導体、適当にはセルロースエーテル、または微晶質セルロースである。好ましいセルロースエーテルには、エチルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロース(CMC)、例えば、そのナトリウム塩が含まれる。適当な増粘剤には、シクロデキストリンおよびデキストリンも含まれる。適当な増粘剤にはさ

らに、キサンタンガム、グアーゴム、およびカルボマー(carbomer)が含まれる。本発明の製剤中での好ましい増粘剤は、ポビドン、ポリビニルピロリドン(PVP)、およびポリエチレングリコール(PEG)である。

【0040】

該増粘剤は、製剤の約0.1~3.0% w/wで存在するのがよい。好ましくは、製剤のうち、微晶質セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム(CMC)は約0.5~2.5% w/w、キサンタンガムは約0.3~3% w/w、カルボマーは約0.1~2% w/w、グアーゴムは約0.3~2% w/w、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースは約0.5~3.0% w/wで存在する。

【0041】

懸濁液中、活性成分、例えば、ブデソニドは、小さな粒子として存在し、ここで、その小さな粒子の少なくとも90%の質量中央径(MMD)が $20\mu\text{m}$ 未満、適当には少なくとも80%が $10\mu\text{m}$ 未満、好ましくは少なくとも70%が $7\mu\text{m}$ 未満、最も好ましくは少なくとも60%が $4\mu\text{m}$ 未満である。

【0042】

該懸濁液は、約0.05~約20mg/mlの糖質副腎皮質ステロイドを含むのが好ましい。該懸濁液は、より好ましくは0.08~10mg/mlの糖質副腎皮質ステロイド、最も好ましくは0.1~5mg/mlの糖質副腎皮質ステロイドを含む。

【0043】

滅菌した糖質副腎皮質ステロイドを、いずれかの適当な付加的成分、例えば、界面活性剤、PH調節剤もしくはキレート化剤、懸濁液に等張性を与える薬剤、または増粘剤と混合することにより、本発明の方法により滅菌した、微粉碎化ブデソニド、ロフレボニド、またはロフレボニドバルミテートといったような糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる無菌医薬品製剤を製造することができる。糖質副腎皮質ステロイド以外の成分は全て、それらの水溶液の無菌濾過により製造することができる。その結果得られた無菌懸濁液は、無菌および不活性ガス、例えば、窒素またはアルゴンの過剰圧下に保存するのがよく、無菌状態下、予め滅菌しておいた容器に充填し、例えば、吹込/充填/密封システムを使用して、無菌

医薬製品を製造すべきである。

【0044】

本発明はさらに、鼻または肺の炎症状態の処置方法であって、そのような状態を患っている哺乳動物、とりわけ人間に、無菌糖質副腎皮質ステロイド、または糖質副腎皮質ステロイドを含む無菌製剤、好ましくは本発明により製造した無菌糖質副腎皮質ステロイドを含む無菌製剤の治療上有効な量を投与することによる方法を提供する。より具体的には、本発明は、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、喘息、または他のアレルギーおよび／または炎症状態の処置方法であって、そのような状態を患っている哺乳動物、とりわけ人間に、無菌糖質副腎皮質ステロイド、または糖質副腎皮質ステロイドを含む無菌製剤、好ましくは本発明により製造した無菌糖質副腎皮質ステロイドを含む無菌製剤の治療上有効な量を投与することによる方法を提供する。

【0045】

実施例

次の実施例を言及することにより、本発明を説明するが、この実施例は、本発明を限定しようとするものではない。

【0046】

実施例1

実験を行って、超微粉碎化ブデソニド試料の化学的純度および物理的形態に対する熱処理の効果を測定した。

【0047】

乾燥滅菌器、Lytzen CB 1200型において、超微粉碎化ブデソニドの9つの50gのバッチ(以下の表1における試料番号2-10)を表1に示す熱処理にかけた。試料1は、そのような処理にかけず、標準試料として使用した。試料を処置した後、化学的および物理的特性を分析した。

【0048】

【表1】

表 1

番号	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
温度/°C	—	100	100	100	110	110	110	120	120	120
時間/時間	0	4	6	10	2	4	10	1	2	4
大きさ/ μm	2.0	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2	2.3	2.2	2.2	2.3
大きさの範囲 (10-90%)/ μm	2.6	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5	2.5
エピマーA/ 重量%	48.8	48.8	48.7	48.7	48.7	48.8	48.7	48.7	48.7	48.7
ブデソニド 含量/重量%	99.4	99.3	99.3	99.2	99.2	99.3	98.9	99.2	99.2	99.0
既知の異質 ステロイドの 合計	0.13	0.14	0.16	0.15	0.16	0.15	0.18	0.14	0.15	0.17
未知の異質 ステロイドの 合計	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.08	0.18	0.04	0.07	0.16

【0049】

熱処理した後、ブデソニドのブルナウアー、エメット、およびテラー(BET)の表面値(Micrometrics Gemini 2375 装置を使用して測定した; British Standard 4359 (1969) 第1部も参照)において、または各々の試料に関するそのX線回折パターンにおいて、試料1と比較しても、変化は全くなかった。クルター計数器を使用して、各々の試料に関する大きさを質量中央径(MMD)として測定した。

【0050】

実施例 2

ブデソニドの滅菌をステアリン酸カルシウムの滅菌と比較した。

【0051】

ブデソニドの試料0.5 gおよびステアリン酸カルシウムの試料0.5 gに、 1.5×10^7 の孢子を含むSteris Bacillus subtilis (globigii) (ロット番号LG126B)孢子懸濁液0.1 mlを各々播種した。Baxter Constant Temperature Oven中、実施例1における技術と同じ技術を使用して、各々の試料を110℃の温度に3時間10分さらした。試料の孢子個体数を測定して、得られた結果を以下の表2に示す。

【0052】

【表2】

表2

化合物	前	後
ステアリン酸カルシウム	1.5×10^7 の孢子	3.3×10^6 の孢子
ブデソニド	1.5×10^7 の孢子	10未満の孢子

【0053】

熱処理の結果として、播種したブデソニドの試料においては、孢子の $\log 6.2$ 以上の減少を得たが、播種したステアリン酸カルシウムの試料においては、減少が対数値が0.7未満であった。

【0054】

実施例3

試験を行って、天然に存在する様々な微生物の熱耐性を評価した。

【0055】

120 mlの蓋をしていないポリプロピレン容器中、ブデソニド粉末の試料0.5 gに、約 $10^2 - 10^3$ の生存可能なATCC微生物を各々播種した。各々の試料を110℃の温度に3時間10分さらした。試料の微生物個体数を熱処理前または後に測定して、得られた結果を以下の表3に示す。

【0056】

【表3】

表3

微生物	前	後
E. coli	450	0
B. subtilis ATCC 6633	300	0
Salmonella typhi	270	0
C. albicans	780	0
A. niger	260	0
M. luteus	300	0
S. epidermidis	240	0
C. sporogenes	160	0
Ps. Aeruginosa	350	0
B. subtilis ATCC 6633	1.2×10^5	1^1

1) 珍しい桿菌種が見出され、 10^0 の希釈プレートにおいてグラム染色により確かめた。

【0057】

表3から明らかであるように、ブアソニドの 110°C で3時間10分の熱処理は、大いに様々な微生物に有効な滅菌方法である。

【0058】

次の成分を混合することにより、実施例2の方法により滅菌して、米国薬局方23/NF18、1995による無菌性基準を満たしている、微粉碎化ブアソニドを含んでなる製剤を製造した。

【0059】

【表4】

表4

超微粉碎化ブデソニド	0.125 mg
エデト酸二ナトリウム	0.1 mg
塩化ナトリウム	8.5 mg
ポリソルベート80	0.2 mg
無水クエン酸	0.28 mg
クエン酸ナトリウム	0.5 mg
精製水	1 ml まで加える

【0060】

ブデソニド以外の成分は全て、それらの水溶液の無菌濾過により製造し、無菌状態下、その結果得られた懸濁液の適当な量(約2ml)を予め滅菌しておいた5mlの容器に充填して、無菌製品を製造した。

【0061】

その結果得られた懸濁液は、無菌窒素の過剰圧下に保存するのがよく、吹込／充填／密封システムを使用して、容器に充填するのがよい。

【0062】

実施例5

次の成分を混合することにより、実施例2の方法により滅菌した微粉碎化ブデソニドを含んでなる無菌製剤を製造することができる。

【0063】

【表5】

表5

超微粉碎化ブデソニド	2-3 mg
エデト酸二ナトリウム	0.1 mg
塩化ナトリウム	8.5 mg
安定化剤	0.02-2 mg
無水クエン酸	0.28 mg
クエン酸ナトリウム	0.5 mg
精製水	1 ml まで加える

【0064】

ブデソニド以外の成分は全て、それらの水溶液の無菌濾過により製造することができ、無菌状態下、その結果得られた懸濁液の適当な量(約2 ml)を予め滅菌しておいた5 mlの容器に充填して、無菌製品を製造した。

【0065】

その結果得られた懸濁液は、無菌窒素の過剰圧下に保存するのがよく、吹込／充填／密封システムを使用して、容器に充填するのがよい。

【0066】

実施例6

超微粉碎化ブデソニド5 gに、*Bacillus subtilis*の孢子懸濁液約2 mlを播種した。

【0067】

該物質および孢子懸濁液を混合して、55℃で約3時間乾燥させた。播種して乾燥させたブデソニドを、播種していない超微粉碎化ブデソニド20-40 gと混合した。

【0068】

Heraeus ST 5060 加熱装置において、この試料の5 g部分を100℃、110℃、または120℃で熱処理した。試料1 gを各々の加熱温度での様々な加熱時間後に回収した。そのような試料1 gを各々、希釈媒体(pH 7.2)1

0mlに移した。適当な希釈を0.1% ペプトン水溶液で行って、米国薬局方 23/NF18、1995、1681-1686頁、とりわけ1684頁によるポアプレート法により、孢子の数/gを測定した。

【0069】

栄養細胞を殺すために80℃で10分間加熱した試料において、熱処理前の孢子の数を測定した。

【0070】

結果を表6に示し、ここで、 D_T 値は、温度T(単位:℃)での熱処理前および後の孢子の数において $\log 1$ の減少を得るのに必要とされる時間の量(単位:分)である。

【0071】

【表6】

表6

100℃で加熱する

	80℃	100℃での加熱時間		
	10分間	15分間	45分間	75分間
孢子/g	6.5×10^6	4.8×10^3	7.1×10^2	1.7×10^2
log 孢子/g	6.81	3.68	2.85	2.23

$D_{100} = 41.5$ 分; 相関係数 = -0.0996

これは、孢子の数において $\log 6$ の減少を100℃の温度で得るには、 6×41.5 分かかることを意味する。

【0072】

【表7】

110℃で加熱する

	80℃	110℃での加熱時間		
	10分間	5分間	15分間	20分間
孢子/g	2×10^6	2.08×10^4	9.25×10^2	3.55×10^2
log 孢子/g	6.20	4.32	2.97	2.55

$D_{110} = 8.3$ 分；相関係数 $= -0.995$

これは、孢子の数において $\log 6$ の減少を 110℃ の温度で得るには、 6×8.3 分かかることを意味する。

【0073】

【表8】

120℃で加熱する

	80℃	120℃での加熱時間		
	10分間	4分間	6分間	8分間
孢子/g	1.5×10^6	1.9×10^2	5.5×10^1	2×10^1
log 孢子/g	6.19	2.28	1.74	1.30

$D_{120} = 4.1$ 分；相関係数 $= -0.998$

これは、孢子の数において $\log 6$ の減少を 120℃ の温度で得るには、 6×4.1 分かかることを意味する。

【0074】

実施例7

超微粉碎化ブデソニド、プレドニゾロン、およびベクロメタゾンジプロピオネート 1 g、並びにロフレボニド 0.5 g に、実施例6で使用した孢子懸濁液とは別の孢子懸濁液を播種した。

【0075】

試料を 110℃ で熱処理した。試料を様々な加熱時間後に回収した。米国薬局方 23/NF18、1995、1681-1686 頁、とりわけ 1684 頁によるポアプレート法により、孢子の数/g を測定した。

【0076】

熱処理前および後の胞子の数から、胞子の減少の対数値および1/10への減少時間(指定された温度で微生物の数を1log減少させるのに必要な時間)を計算した。

【0077】

結果を表7に示す。

【0078】

【表9】

表7

110℃で加熱する

糖質副腎皮質ステロイド	D ₁₁₀ 値(単位:分)
ブデソニド	4.1
ロフレボニド	9.8
ベクロメタゾンジプロピオネート	72.7
プレドニゾン	73.8

【0079】

表7は、本発明の方法が糖質副腎皮質ステロイドを含む試料中の胞子の数を減少させるのに非常に有効であることを明らかに示す。該方法は、ブデソニドおよびロフレボニドでとりわけ有効である。実際、ロフレボニドの試料1.0g全量に対して行った分析は、非常に短いサイクル時間(110℃で5分以上)で全消滅を与え、ここで、D₁₁₀値を計算することはできなかった。

【0080】

比較実施例8

<照射>

プラスチック容器に保存した超微粉碎化ブデソニド物質約3gを照射した。その物質を2.5~25kGyでの β 照射および8~32kGyでの γ 照射に暴露した。暴露した後、ブデソニド含量および関連物質の量を液体クロマトグラフィーに

より測定した。ブデソニドの化学的安定性は、試験するための最も重要なパラメーターであるとみなされた。

【0081】

【表10】

表8

照射により滅菌する間の超微粉碎化ブデソニド物質の安定性

暴露強度 (kGy)	標準 i)	β 2.5	β 5	β 10	β 17	β 25	γ 7.8	γ 31.9
ブデソニド含量 (%)	99.5-99.8	99.1	98.9	98.9	98.8	98.8	97.9	95.0
関連物質	0.13-0.15	0.19	0.19	0.18	0.20	0.21	0.34	0.51
既知の異質 ステロイドの 合計								
未知の異質 ステロイドの 合計	0.03-0.04	0.19	0.24	0.26	0.36	0.43	0.68	1.8

i) 分析を様々な日数で行って、標準を全ての場合に分析した。

【0082】

表8における結果から、ブデソニド含量は、 β および γ 照射に暴露した試料において減少することが理解され得る。とりわけ γ 照射した試料に関して、幾つかの新たな分解産物が観察された。加えて、 β および γ 照射した両方の試料に関する質量収支は乏しい。 β または γ 照射に暴露した場合、ブデソニド含量は0.5-4.6%まで減少した。

【0083】

超微粉碎化ブデソニドは、著しい化学分解により、 β または γ 照射では十分に滅菌することができないという結論が下され得る。

【国際調査報告】

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 98/02039

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC6: A61K 31/56, A61K 31/58, C07J 5/00, C07J 71/00
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC6: A61K, C07J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

SE,DK,FI,NO classes as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CA, WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 9632095 A1 (ASTRA AKTIEBOLAG), 17 October 1996 (17.10.96)	1-14,28-29
	--	
X	WO 9531964 A1 (GLAXO AUSTRALIA PTY. LIMITED), 30 November 1995 (30.11.95)	1-5,7-13, 28-29
A	--	15-27
	--	
X	US 3962430 A (JOSEPH L. O'NEILL), 8 June 1976 (08.06.76)	1-4,7-11
A	--	15-27

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 1999

Date of mailing of the international search report

28 -02- 1999

Name and mailing address of the ISA/

Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Nebil Gecer
Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 98/02039

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item I of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 30-31
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
See PCT Rule 39.1(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item I of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

02/02/99

International application No.

PCT/SE 98/02039

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9632095 A1	17/10/96	AU 694863 B	30/07/98
		AU 5352496 A	30/10/96
		CA 2217062 A	17/10/96
		CN 1186428 A	01/07/98
		EP 0795150 A	17/09/97
		EP 0820276 A	28/01/98
		IL 117841 D	00/00/00
		NO 974557 A	02/10/97
		SE 9501384 D	00/00/00
WO 9531964 A1	30/11/95	AU 2614595 A	18/12/95
		BR 9507746 A	19/08/97
		CA 2190763 A	30/11/95
		CN 1148804 A	30/04/97
		CZ 9603423 A	16/07/97
		EP 0760649 A	12/03/97
		FI 964634 A	20/11/96
		GB 9410222 D	00/00/00
		HU 76552 A	29/09/97
		HU 9603227 D	00/00/00
		IL 113794 D	00/00/00
		JP 10500420 T	13/01/98
		NO 964938 A	20/11/96
		NZ 287425 A	27/05/98
		PL 317225 A	17/03/97
ZA 9504101 A	29/01/96		
US 3962430 A	08/06/76	NONE	

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマード (参考)
A 6 1 K	31/58	A 6 1 K	31/58
A 6 1 P	11/00	A 6 1 P	11/00
	27/16		27/16
	29/00		29/00
	37/08		37/08
C 0 7 J	3/00	C 0 7 J	3/00
	71/00		71/00
(81)指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, D K, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, L U, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, U G, US, UZ, VN, YU, ZW		
(72)発明者	オヴェ・モリン スウェーデン、エス-151 85セーデルテ イエ、アストラゼネカ・リキッド・プロダ クション		
F ターム(参考)	4C076 AA22 BB25 BB27 CC03 CC04 DD38D DD43Z DD46F DD51 FF14 FF16 4C086 AA01 DA10 DA12 MA01 MA04 MA23 NA03 ZA34 ZA59 ZB11 ZB13 4C091 AA01 BB06 CC01 DD01 EE04 FF01 GG01 HH01 JJ03 KK01 LL01 MM03 NN01 PA02 PA05 PA06 PB01 PB02 QQ01		

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】平成18年1月5日(2006.1.5)

【公表番号】特表2001-523638(P2001-523638A)

【公表日】平成13年11月27日(2001.11.27)

【出願番号】特願2000-520792(P2000-520792)

【国際特許分類】

C 0 7 J	5/00	(2006.01)
A 6 1 K	9/10	(2006.01)
A 6 1 K	9/14	(2006.01)
A 6 1 K	31/56	(2006.01)
A 6 1 K	31/573	(2006.01)
A 6 1 K	31/58	(2006.01)
A 6 1 P	11/00	(2006.01)
A 6 1 P	27/16	(2006.01)
A 6 1 P	29/00	(2006.01)
A 6 1 P	37/08	(2006.01)
C 0 7 J	3/00	(2006.01)
C 0 7 J	71/00	(2006.01)

【F I】

C 0 7 J	5/00
A 6 1 K	9/10
A 6 1 K	9/14
A 6 1 K	31/56
A 6 1 K	31/573
A 6 1 K	31/58
A 6 1 P	11/00
A 6 1 P	27/16
A 6 1 P	29/00
A 6 1 P	37/08
C 0 7 J	3/00
C 0 7 J	71/00

【手続補正書】

【提出日】平成17年10月31日(2005.10.31)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 フルチカゾン、プレドナシドン、デキサメタゾン、およびプレドニゾロン、並びにそれらの塩、エステル、およびフルオロ誘導体を除き、米国薬局方 23 / NF 18により無菌である、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項2】 質量中央径(MMD)が10 μ m未満、好ましくは5 μ m未満の乾燥微粉砕化粒子形態である、請求項1に記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項3】 純度が98.5重量%以上、好ましくは99.2重量%以上である、請求項1または2に記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項4】 16 α , 17 α -ブチリデンジオキシ、モメタゾンフロエート、およ

びベクロメタゾンジプロピオネート、並びにそれらのさらなるエステル、アセタール、および塩を含んでなる、不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドよりなる群から選択される、請求項1～3のいずれか1項に記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項5】 不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドがブデソニド、ロフレボニド、およびロフレボニドパルミテートよりなる群から選択される、請求項4に記載の糖質副腎皮質ステロイド。

【請求項6】 プレドナシドン、デキサメタゾン、およびプレドニゾロン、並びにそれらの塩、エステル、およびフルオロ誘導体を除き、水性懸濁液中、米国薬局方 23 / NF 18により無菌である、治療上許容され得る糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる無菌医薬品製剤。

【請求項7】 糖質副腎皮質ステロイド粒子の少なくとも80%の質量中央径(MMD)が $10\mu\text{m}$ 未満、好ましくは少なくとも60%が $4\mu\text{m}$ 未満である、請求項6に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項8】 1つまたはそれ以上の医薬的に許容され得る添加剤、希釈剤、または担体をさらに含んでなる、請求項6または7に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項9】 界面活性剤、pH調節剤、キレート化剤、懸濁液に等張性を与える薬剤、および増粘剤よりなる群から選択される少なくとも1つの添加剤を含んでなる、請求項6～8のいずれか1項に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項10】 約 $0.05\sim 20\text{mg/ml}$ の糖質副腎皮質ステロイド、好ましくは $0.1\sim 5\text{mg/ml}$ の糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる、請求項6～9のいずれか1項に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項11】 糖質副腎皮質ステロイドが抗炎症性糖質副腎皮質ステロイドである、請求項6～10のいずれか1項に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項12】 糖質副腎皮質ステロイドが $16\alpha, 17\alpha$ -ブチリデンジオキシ、モメタゾンフロエート、およびベクロメタゾンジプロピオネート、並びにそれらのさらなるエステル、アセタール、および塩を含んでなる、不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドよりなる群から選択される、請求項6～11のいずれか1項に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項13】 不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドがブデソニド、ロフレボニド、およびロフレボニドパルミテートよりなる群から選択される、請求項12に記載の無菌医薬品製剤。

【請求項14】 粉末形態の糖質副腎皮質ステロイドを $100\sim 130^\circ\text{C}$ の温度で熱処理することを含んでなる糖質副腎皮質ステロイドの滅菌方法であって、糖質副腎皮質ステロイドが $16\alpha, 17\alpha$ -ブチリデンジオキシ、モメタゾンフロエート、およびベクロメタゾンジプロピオネート、並びにそれらのさらなるエステル、アセタール、および塩を含んでなる、不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドよりなる群から選択される方法。

【請求項15】 不斉アセタール構造をもつ糖質副腎皮質ステロイドがブデソニド、ロフレボニド、およびロフレボニドパルミテートよりなる群から選択される、請求項14に記載の方法。

【請求項16】 糖質副腎皮質ステロイドを $110\sim 120^\circ\text{C}$ の温度で熱処理する、請求項14または15に記載の方法。

【請求項17】 糖質副腎皮質ステロイドを10時間以下熱処理する、請求項14～16のいずれか1項に記載の方法。

【請求項18】 糖質副腎皮質ステロイドを約 $110\sim 130^\circ\text{C}$ の温度で8時間以下、好ましくは4時間以下熱処理する、請求項14～17のいずれか1項に記載の方法。

【請求項19】 糖質副腎皮質ステロイドを約 120°C の温度で4時間以下、好ましくは2時間以下熱処理する、請求項18に記載の方法。

【請求項20】 糖質副腎皮質ステロイドが熱処理前に約1%(w/w)未満の水、好ましくは0.5%(w/w)未満の水を含む、請求項14～19のいずれか1項に記載の方

法。

【請求項 2 1】 糖質副腎皮質ステロイド粉末の質量中央径(MMD)が $10\mu\text{m}$ 未満、好ましくは $5\mu\text{m}$ 未満である、請求項 1 4～2 0 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 2】 不活性ガス雰囲気下に行うことを特徴とする、請求項 1 4～2 1 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 3】 熱耐性孢子の量を $\log 6$ 以上、好ましくは $\log 7$ 以上まで減少させることを特徴とする、請求項 1 5～2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 4】 D値が予め選択しておいた温度T(ここで、Tは $100\sim 130^\circ\text{C}$ の範囲である。)で約240分未満、好ましくは90分未満であることを特徴とする、請求項 1 5～2 3 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 2 5】 鼻または肺のアレルギー状態および/または炎症状態の処置で使用するための薬物の製造における、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは請求項 6～1 3 のいずれか 1 項に記載の製剤の使用。

【請求項 2 6】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、または喘息の処置で使用するための薬物の製造における、請求項 2 5 に記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは製剤の使用。

【請求項 2 7】 鼻または肺のアレルギーおよび/または炎症状態の処置方法であって、そのような状態を患っている哺乳動物に、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは請求項 6～1 3 のいずれか 1 項に記載の製剤の治療上有効な量を投与することを含んでなる方法。

【請求項 2 8】 慢性閉塞性肺疾患(COPD)、鼻炎、または喘息の処置方法であって、そのような状態を患っている哺乳動物に、請求項 2 7 に記載の糖質副腎皮質ステロイドまたは製剤の治療上有効な量を投与することを含んでなる方法。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0003

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0003】

US-A-3962430は、医療薬剤の無菌等張液の製造方法であって、薬剤を塩化ナトリウムの飽和水溶液に 100°C で加えた後、その混合物を $100\sim 130^\circ\text{C}$ で加熱することを含んでなる方法を開示している。水、並びに伴われる加熱および冷却は、粒子径に不利な変化をもたらすので、この方法は、吸入を意図する微粒子の糖質副腎皮質ステロイドの懸濁液には適当ではない。それどころか、その方法は、投与時に所望の微粒子へと脱凝集しない大きくて硬い凝集塊をもたらす、微粒子の間の架橋形成を導くことができる。

【手続補正 3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0009

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0009】

糖質副腎皮質ステロイドの医薬品製剤、とりわけ懸濁液、例えば、水性懸濁液の最終滅菌での試みが全て不十分を証明することも見出した。糖質副腎皮質ステロイドの粒子の大部分がフィルター上に保持されてしまうので、そのような懸濁液は、通常、無菌濾過により滅菌することができない。生成物を含むガラスバイアルの湿性乾熱滅菌、例えば、蒸気処理が粒子径に許容され得ない変化を導くことも示した。

【手続補正 4】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0010】

微粉碎化糖質副腎皮質ステロイドの様々な水性懸濁液が知られており、例えば、ブデソニドを含む製品は、Pulmicort(商標)噴霧用懸濁液(Pulmicort(商標)は、スウェーデンのAstra ABの商標である)として知られている。フルチカゾン(Fluticasone)プロピオネートの同様の製剤は、WO-A-95/31964から知られている。

【手続補正5】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0032

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0032】

本発明により、水性懸濁液中、糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる無菌医薬品製剤をさらに提供し、ここで、該糖質副腎皮質ステロイドは、ブデソニドのような無菌微粉碎化糖質副腎皮質ステロイドであるのが好ましい。

【手続補正6】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0033

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0033】

本発明により、糖質副腎皮質ステロイドおよび1つまたはそれ以上の医薬的に許容され得る添加剤、希釈剤、または担体を含んでなる無菌医薬品製剤も提供する。そのような添加剤の例には、界面活性剤、pH調節剤、キレート化剤、懸濁液に等張性を与える薬剤、および増粘剤が含まれる。

【手続補正7】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0034

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0034】

懸濁液中、糖質副腎皮質ステロイド粒子の有効な分散を得るために、界面活性剤を、場合により、例えば、レシチンと組み合わせて使用するのがよい。該界面活性剤は、本発明による製剤中で安定化剤としても機能し得る。適当な界面活性剤の例には、アルキルアールポリエーテルアルコール型の非イオン性界面活性剤、具体的には、チロキサポール(商標)、すなわち、4-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)フェノールのエチレンオキシドおよびホルムアルデヒドとのポリマーが含まれる。さらなる適当な界面活性剤には、ソルビタン誘導体、例えば、好ましくはポリソルベートまたはトウイーン(商標)群のポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、より好ましくはポリソルベート80またはポリオキシエチレン20ソルビタンモノオレート(トウイーン(商標)80)が含まれる。適当な界面活性剤には、ポリオキシエチレンエーテル、とりわけポリオキシエチレンアルキルエーテル、好ましくはペンタエチレングリコールモノn-ドデシルエーテルまたはC₁₂E₅も含まれる。さらなる適当な界面活性剤には、ポロキサマー(poloxamers)、ポリオキシエチレンヒマシ油誘導体、ポリビニルアルコール、並びにポリエチレンオキシド、ポリプロピレンオキシド、ポリブチレンオキシド、およびポリエチレングリコール(PEG)のブロックコポリマー、またはこれらのうち幾つかの混合物が含まれる。さらなる適当な界面活性剤には、ポリエチレングリコール誘導体、とりわけポリエチレングリコール660ヒドロキシステアレート、またはSolutol(商標)HS 15、ポビドン、ポリビニルピロリドン(PVP)、およびポリエチレングリコール(PEG)が含まれる。

【手続補正 8】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0036

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0036】

懸濁液のpHは、必要に応じて調節され得る。適当なpH調節剤の例は、弱い有機酸、例えば、クエン酸、強い鉱酸、例えば、塩酸、および強いアルカリ性薬剤、例えば、NaOHである。あるいはまた、クエン酸、クエン酸ナトリウム、酢酸、酢酸ナトリウム、およびリン酸ナトリウムといったような緩衝液の酸および塩の形の平衡を保つことにより、該系のpHを調節することができる。吸入を意図する製剤は、pHが約3.5～約6.0、より好ましくは4.0～5.0、最も好ましくは4.2～4.8の範囲であるのが好ましい。

【手続補正 9】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0038

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0038】

懸濁液を等張にする薬剤を加えてもよい。例は、デキストロース、グリセロール、マンニトール、塩化ナトリウム、塩化カリウム、および臭化ナトリウムである。

【手続補正 10】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0039

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0039】

沈降物を凝集または形成する傾向が最小である安定な懸濁液を形成するために、増粘剤が製剤中に含まれるのがよい。適当な増粘剤の例は、セルロース誘導体、適当にはセルロースエーテル、または微晶質セルロースである。好ましいセルロースエーテルには、エチルセルロース、エチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルエチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、およびカルボキシメチルセルロース(CMC)、例えば、そのナトリウム塩が含まれる。適当な増粘剤には、シクロデキストリンおよびデキストリンも含まれる。適当な増粘剤にはさらに、キサンタンガム、グアーガム、およびカルボマー(carbomer)が含まれる。本発明の製剤中での好ましい増粘剤は、ポビドン、ポリビニルピロリドン(PVP)、およびポリエチレングリコール(PEG)である。

【手続補正 11】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0041

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0041】

懸濁液中、活性成分、例えば、ブデソニドは、小さな粒子として存在し、ここで、その小さな粒子の少なくとも90%の質量中央径(MMD)が $20\mu\text{m}$ 未満、適当には少なくとも80%が $10\mu\text{m}$ 未満、好ましくは少なくとも70%が $7\mu\text{m}$ 未満、最も好ましくは少なくとも60%が $4\mu\text{m}$ 未満である。

【手続補正 12】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0042

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0042】

該懸濁液は、約0.05～約20mg/mlの糖質副腎皮質ステロイドを含むのが好ましい。該懸濁液は、より好ましくは0.08～10mg/mlの糖質副腎皮質ステロイド、最も好ましくは0.1～5mg/mlの糖質副腎皮質ステロイドを含む。

【手続補正13】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0043

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0043】

滅菌した糖質副腎皮質ステロイドを、いずれかの適当な付加的成分、例えば、界面活性剤、pH調節剤もしくはキレート化剤、懸濁液に等張性を与える薬剤、または増粘剤と混合することにより、本発明の方法により滅菌した、微粉碎化ブデソニド、ロフレボニド、またはロフレボニドパルミテートといったような糖質副腎皮質ステロイドを含んでなる無菌医薬品製剤を製造することができる。糖質副腎皮質ステロイド以外の成分は全て、それらの水溶液の無菌濾過により製造することができる。その結果得られた無菌懸濁液は、無菌および不活性ガス、例えば、窒素またはアルゴンの過剰圧下に保存するのがよく、無菌状態で、予め滅菌しておいた容器に充填し、例えば、吹込／充填／密封システムを使用して、無菌医薬品を製造すべきである。

【手続補正14】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0051

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0051】

ブデソニドの試料0.5gおよびステアリン酸カルシウムの試料0.5gに、 1.5×10^7 の孢子を含むSteris Bacillus subtilis (globigii) (ロット番号LG126B)孢子懸濁液0.1mlを各々播種した。Baxter Constant Temperature Oven中、実施例1における技術と同じ技術を使用して、各々の試料を110℃の温度に3時間10分さらした。試料の孢子個体数を測定して、得られた結果を以下の表2に示す。

【手続補正15】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0060

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0060】

ブデソニド以外の成分は全て、それらの水溶液の無菌濾過により製造し、無菌状態で、その結果得られた懸濁液の適当な量(約2ml)を予め滅菌しておいた5mlの容器に充填して、無菌製品を製造した。

【手続補正16】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0061

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0061】

その結果得られた懸濁液は、無菌窒素の過剰圧下に保存するのがよく、吹込／充填／密封システムを使用して、容器に充填するのがよい。

【手続補正17】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0064

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0064】

ブデソニド以外の成分は全て、それらの水溶液の無菌濾過により製造することができ、無菌状態で、その結果得られた懸濁液の適当な量(約2ml)を予め滅菌しておいた5mlの容器に充填して、無菌製品を製造した。

【手続補正18】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0065

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0065】

その結果得られた懸濁液は、無菌窒素の過剰圧下に保存するのがよく、吹込／充填／密封システムを使用して、容器に充填するのがよい。

【手続補正19】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0066

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0066】

実施例6

超微粉碎化ブデソニド5gに、*Bacillus subtilis*の孢子懸濁液約2mlを播種した。

【手続補正20】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0067

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0067】

該物質および孢子懸濁液を混合して、55℃で約3時間乾燥させた。播種して乾燥させたブデソニドを、播種していない超微粉碎化ブデソニド20-40gと混合した。

【手続補正21】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0074

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0074】

実施例7

超微粉碎化ブデソニド、ブデニゾロン、およびベクロメタゾンジプロピオネート1g、並びにロフレボニド0.5gに、実施例6で使用した孢子懸濁液とは別の孢子懸濁液を播種した。